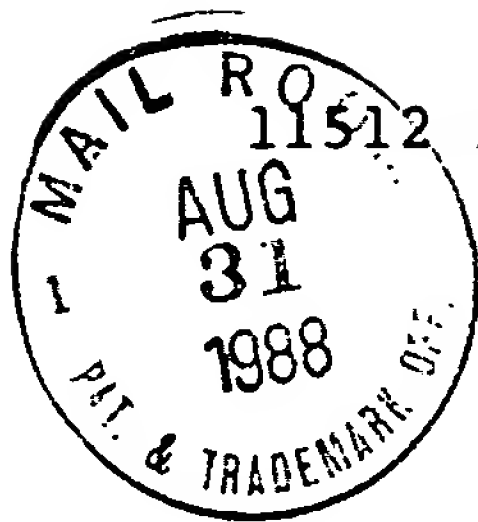


#30



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

RECEIVED
88 SEP -7 AM 8:37
GROUP 180

SERIAL NO. : 115,593
FILED : October 26, 1987
FOR: : PROCESS FOR THE ORGANIC
SYNTHESIS OF OLIGOSACCHARIDES
AND DERIVATIVES THEREOF
INVENTORS : Petitou, et al.
GROUP NO. : 183
EXAMINER : Rollins, J.
BATCH NO. : J76

New York, New York
August 30, 1988

Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D.C. 20231

SUBMISSION OF CERTIFIED COPIES OF PRIORITY DOCUMENTS

Sir:

Enclosed please find certified copies of the following
priority documents:

FR 8108472, Filed 04/28/81

FR 8200621, Filed 01/15/82

FR 8201575, Filed 02/01/82

FR 8202526, Filed 02/16/82

FR 8209392, Filed 05/28/82

FR 8210891, Filed 06/22/82

FR 8210892, Filed 06/22/82

FR 8211679, Filed 07/02/82

FR 8213804, Filed 08/06/82

FR 8215804, Filed 09/20/82

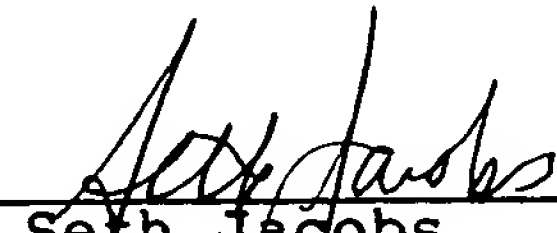
FR 8215803, Filed 09/20/82

FR 8218003, Filed 10/27/82

Applicants have included a copy of FR 8108472 to ensure priority is obtained, although it is believed that a certified copy of this application was filed in grand parent application Ser. No. 451,615.

Respectfully submitted,

By:


Seth Jacobs

Attorney for Applicant

Registration No. 32,140

DAVIS HOXIE FAITHFULL & HAPGOOD

45 Rockefeller Plaza

New York, N.Y. 10111



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RECEIVED

88 SEP - 7 AM 8:38

GROUP 199

COPIE OFFICIELLE

LE DOCUMENT CI-ANNEXÉ EST LA COPIE CERTIFIÉE CONFORME,
D'UNE DEMANDE DE TITRE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
ENREGISTRÉE A L'INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE.

LE TITRE A ÉTÉ DÉLIVRÉ LE...

3 Août 1987

ÉTABLIE A PARIS, LE... - 3 MAI 1988

Pour le Chef de Service
Directeur de l'Institut national
de la propriété industrielle

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Campenon".

J. CAMPENON

BA 854 / 06

DEMANDE DE
(voir case cochée)

- ☒ BREVET D'INVENTION ☐ CERTIFICAT D'ADDITION
☐ CERTIFICAT D'UTILITÉ ☐ DEMANDE DIVISIONNAIRE
☐ TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE BREVET EUROPÉEN.

CODE POSTAL DU LIEU DE DÉPÔT

DÉPÔT ⁷⁵POSTAL 99

DUPLICATA DE LA REQUÊTE

RATTACHEMENT DE LA DEMANDE DIVISIONNAIRE OU DE LA TRANSFORMATION
NATURE, N° ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE.

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

CABINET PLASSERAUD
84, rue d'Amsterdam
75009 PARISDATE DE
REMISE
DES PIÈCES

28 AVR 1981

DATE DE
DÉPÔTN° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL

81 08472

28-04-81

RÉFÉRENCE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE :

EG/SB/JTa-0072-81-01

DATE DU POUVOIR GÉNÉRAL ET NUMÉRO
DE TÉLÉPHONE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE :

1) TITRE DE L'INVENTION

"Disaccharides dérivés d'un acide uronique et d'une
glucosamine" et compositions pharmaceutiques les contenant
pour le contrôle de la coagulation sanguine.

NOMBRE DE
REVENDEMENTS :

2) DEMANDEUR : NOM ET PRÉNOMS OU DÉNOMINATION ET FORME JURIDIQUE :

3

N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT

CHOAY S.A.
Société anonyme

3) NATIONALITÉ : française

4) ADRESSE COMPLÈTE :

48, avenue Théophile Gautier
75782 PARIS CEDEX 16

PAYS

France

5) INVENTEUR

LE DEMANDEUR EST
L'INVENTEUR NON6) LE DEMANDEUR REQUIERT QUE
L'ÉTABLISSEMENT DE L'AVIS
DOCUMENTAIRE SOIT DIFFÉRÉ

OUI

LE DEMANDEUR REQUIERT LE
BÉNÉFICE DU PAIEMENT ÉCHELONNÉ
DE LA TAXE D'AVIS DOCUMENTAIRE

NON

LE DEMANDEUR BÉNÉFICIE
POUR L'INVENTION CONCERNÉE, D'UNE DÉCISION
DE RÉDUCTION DES TAUX DE TAXE

NON

7) DÉCLARATION DE PRIORITÉ

DATE DE DÉPÔT

NUMÉRO



8) RATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION :

NATURE DE LA DEMANDE PRINCIPALE :

ADDITIONS ANTERIEURES : 1^{er} N°2^e N°

N°

3^e N°

DATE DE DÉPÔT :

4^e N°SIGNATURE
DU DEMANDEUR
OU
DE SON
MANDATAIRE

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT
DE LA DEMANDE À L'INPI

(11) N° PUBLICATION 2 504 535 RM 1
(21) REGISTREMENT NATIONAL 81 08472
NATURE DU DOCUMENT B1

BREVET D'INVENTION

(22) DATE DE DÉPÔT 28 AVRIL 1981
(43) BOPI DEMANDE N° 43 DU 29/10/82
DATE DE DÉLIVRANCE 03/08/87
(45) BOPI DÉLIVRANCE N° 33 DU 14/08/87
(51) CLASSIFICATION INTERNATIONALE CLASST 3
C07H 15/04 ;
A61K 31/70 ;
G01N 33/86

CODE POSTAL DU LIEU DE DÉPÔT

75
DÉPÔT POSTAL - 99

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PAGE DE GARDE

RATTACHEMENT DE LA DEMANDE DIVISIONNAIRE OU DE LA TRANSFORMATION
NATURE, N° ET DATE DE LA DEMANDE INITIALE:

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

CABINET PLASSERAUD
84, rue d'Amsterdam
75009 PARIS

"Disaccharides dérivés d'un acide uronique et d'une
glucosamine"

2) DEMANDEUR: NOM ET PRÉNOMS OU DÉNOMINATION ET FORME JURIDIQUE: (71)

3

N° SIRENE, LE CAS ÉCHÉANT

CHOAY S.A.
Société anonyme

4) ADRESSE COMPLÈTE:

48, avenue Théophile Gautier
75782 PARIS CEDEX 16

PAYS

France

5) INVENTEUR (72)

LE DEMANDEUR EST
L'INVENTEUR: NON

7) DÉCLARATION DE PRIORITÉ (30)

DATE DE DÉPÔT (32)

NUMÉRO (33)

P. de G. (Req)

P. de G. (Pub)

Des et Rev

Avis Doc

Pl. de Dessin

Nbre

D. Inventeurs

8) RATTACHEMENT DU CERTIFICAT D'ADDITION:

NATURE DE LA DEMANDE PRINCIPALE:

ADDITIONS ANTERIEURES: 1^{er} N°2^e N°

N°

3^e N°

DATE DE DÉPÔT

4^e N°

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

81 08 147

Titre de l'invention : "Disaccharides dérivés d'un acide uronique et d'une glucosamine"

Le (s) soussigné (s) CABINET PLASSERAUD
84, rue d'Amsterdam
75009 PARIS

mandataire du titulaire :

CHOAY S.A.
48, avenue Théophile Gautier 75782 PARIS CEDEX 16

désigne(nt) en tant qu'inventeur (s) (nom, prénoms, adresse)

- (1) PETITOU Maurice
27, rue du Javelot - Appt. 201
75645 PARIS CEDEX 13
- (2) SINAY Pierre
5, rue Jacques Monod
45100 ORLEANS
- (3) CHOAY Jean
130, Faubourg Saint-Honoré
75008 PARIS
- (4) LORMEAU Jean-Claude
1, rue Joseph Delattre
76150 MAROMME



Date et
signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

28 avril 1981

Manall

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDI- CATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
5		6 à 8	X	5-1-1984	4-10-1984 HB
6				9 11 1984	20-11-1984 IB-

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

BT 244 / 171180



"Synthèse d'oligosaccharides"

Initial FRANCE

BREVET D'INVENTION

DISACCHARIDES DERIVES D'UN ACIDE URONIQUE ET
D'UNE GLUCOSAMINE

CHOAY S.A.

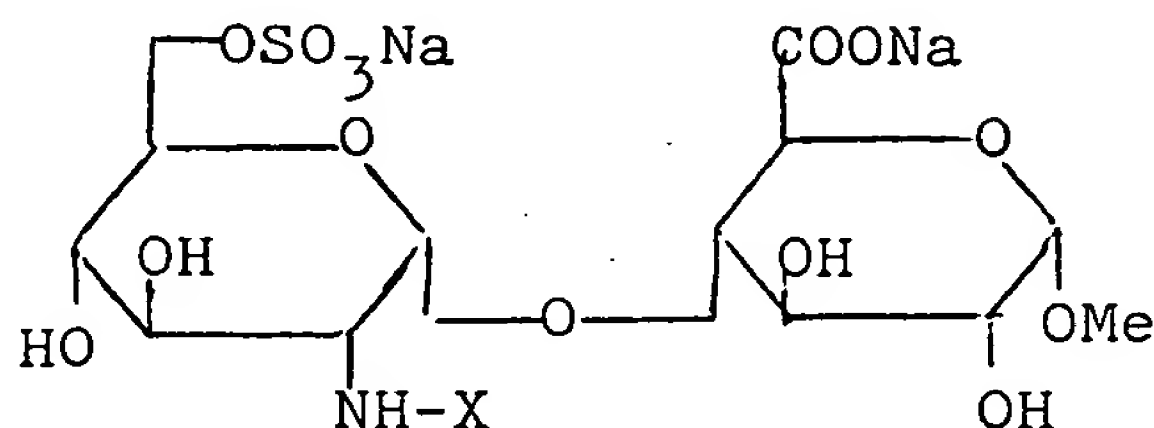


EG/JTa
0072-81-01
28.04.81

Disaccharides dérivés d'un acide uronique et d'une glucosamine et compositions pharmaceutiques les contenant pour le contrôle de la coagulation sanguine.

L'invention a pour objet de nouveaux disaccharides, dérivés d'un acide uronique et d'une glucosamine, de formule

5



10

15



20

25

dans laquelle X est un groupe acétyle ou sulfate. Ils possèdent une activité d'inhibition sélective du facteur Xa, plus particulièrement en ce qui concerne celui de ces composés dans lequel le groupe X est un groupe sulfate, notamment sulfate de sodium. Ils constituent à cet égard des réactifs de référence permettant des mesures comparatives visant à apprécier l'activité relative d'inhibition du facteur Xa des substances à l'étude. Celui des disaccharides dans lequel le groupe X est un groupe SO_3Na présente une activité de l'ordre de 1.000 à 2.000 u/g, lorsqu'elle est mesurée dans les conditions du test de YIN et WESSLER, telles qu'elles ont été rappelées dans les demandes de brevet français n° 78 31357 du 6 novembre 1978 et n° 80 00443 du 7 janvier 1980 au nom de la demanderesse. Ils peuvent être utilisés en tant que principe actif de médicament pour le contrôle de la coagulation sanguine *in vivo*, chez l'homme ou l'animal soumis à des risques d'hypercoagulabilité, tels que ceux induits par des interventions chirurgicales, des processus athéromateux, des pertur-

bations des mécanismes de la coagulation par des activateurs bactériens ou enzymatiques, etc., comme conséquence de la libération dans l'organisme de thromboplastines, par exemple de thromboplastine tissulaire. Ils sont
 5 administrables notamment à des posologies de 500 à 1.500 mg/jour par voie orale, rectale ou parentérale.

Ces disaccharides sont d'une parfaite innocuité.

10 L'invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques dans lesquelles ces composés sont associés à un véhicule pharmaceutique autorisant les modes d'administration sus-indiqués.

15 Les composés selon l'invention peuvent être fabriqués par la mise en oeuvre du procédé qui sera décrit ci-après. Les principales étapes - et les produits intermédiaires obtenus, qui font eux-mêmes partie de l'invention - sont illustrées dans les figures 1 et 2, dans lesquelles sont représentées les formules chimiques des composés de départ, des composés intermédiaires succes-
 20 sifs obtenus et des composés finals.

Dans ces formules, les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

Ac est un groupe acétyle,

Bn est un groupe benzyle,

Me est un groupe méthyle.

25 Les références numériques entre parenthèses dans la description de modes préférés de fabrication des composés selon l'invention se rapportent naturellement aux produits chimiques présentant les formules qui, dans les dessins, sont repérées par les mêmes références numériques.
 30

Synthèse du composé (3) :

La réaction se fait à 0°C sous azote et à l'abri de la lumière.

35 A une solution du composé (2) (40 mg) dans le dichlorométhane sec (2 ml), on ajoute successivement du composé (1) (98 mg), de la sym-collidine (35 µl) et du triflate d'argent (56,5 mg). Après 1 heure 30, le mélange



réactionnel est dilué par du dichlorométhane (50 ml). La solution est filtrée, lavée avec du bicarbonate de sodium saturé (deux fois 20 ml), puis avec de l'eau et enfin séchée. Le sirop obtenu après concentration est chromatographié sur gel de silice (15 g) dans le système acétate d'éthyle/hexane (1/3, v/v). On obtient ainsi le composé (3) (60,2 mg ; 74 %). Le spectre de RMN est compatible avec la structure du produit : signaux observés (par rapport à Me_4Si , standard interne), δ 1,95 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$) 3,34 (s, 3H, OCH_3) 3,68 (s, 3H, $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$) 5,53 (d, 1H, 3,5 Hz, $\text{H}'-1$) 7,20-7,40 (m, 20 H, Ph).
Synthèse du composé (4) :

10 Le composé (3) est dissous dans du méthanol (10 ml); de la soude 1 N est alors ajoutée (2 ml). Après trois heures, la solution est neutralisée par passage sur une résine Dowex 50 W x 4 H^+ (5 ml). Après concentration, le résidu est méthylé par du diazométhane, donnant le composé (4).
 15

Synthèse du composé (5) :

Le composé (4) est dissous dans du DMF anhydre (3 ml). On ajoute ensuite le complexe triméthylamine/ SO_3 (20 mg) et on laisse à 65°C. Après une nuit, le mélange est évaporé à sec et repris par du chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau séchée, puis le chloroforme est évaporé. On obtient le composé (5) (40 mg).
 20

Synthèse du composé (6) :

Le composé (5) est dissous dans du méthanol (10 ml) et de l'eau (1 ml). On ajoute 40 mg de Pd/C à 5 % et on soumet à l'action de l'hydrogène pendant 48 heures. Après filtration et évaporation, on obtient le composé (6) (29 mg).
 25

Synthèse des composés (7) et (8) :

30 Le composé (6) (14 mg) est dissous dans du méthanol (3 ml). Le pH est ajusté à 8 avec de la soude 1 N. On ajoute alors de l'anhydride acétique (100 μl). Après 30 minutes, on évapore à sec. Le résidu est dissous dans de l'eau (1,5 ml) et de la soude 1 N est ajoutée (0,5 ml). Après une nuit à température ambiante,
 35 la solution est neutralisée à l'aide d'acide chlorhy-



drique. Le produit est ensuite dessalé par passage sur une colonne de Séphadex G-25. (1,8 x 20 cm). Les fractions contenant le produit sont rassemblées et chromatographiées sur une résine échangeuse d'anions (AG 1 x 2 200-400 mesh ; lit de 1 ml). Les produits sont élués à l'aide d'un gradient de chlorure de sodium (0 → 3 M). Après regroupement des fractions contenant le composé (8), celui-ci est dessalé par passage sur la colonne de Séphadex G-25 utilisée ci-dessus.
 5 m = 3,4 mg.

La structure du composé (8) est confirmée par dosage des acides uroniques, de la glucosamine et des sulfates. Son spectre U.V. présente un maximum d'absorption à 205 nm.

Synthèse des composés (9) et (10) :

Le produit (6) (14 mg) est dissous dans l'eau (5 ml). Le pH est amené et maintenu à 9,5 à l'aide d'addition, contrôlée automatiquement, de soude 0,1 N. On ajoute du complexe triméthylamine/SO₃ (20 mg). Après une nuit, on procède à une nouvelle addition de complexe (30 mg). Après 24 heures, on ajoute de la soude 1 N (1 ml) et on laisse 1 heure à température ambiante. Après passage sur résine échangeuse de cations (Dowex 50 W H⁺), puis neutralisation par la soude, le composé (10) est purifié comme décrit pour le composé (8) (dessalage, échange d'ions, dessalage).
 15
 20
 25 On obtient ainsi 2,9 mg du produit (10).

La structure du produit 10 est confirmée par dosage des acides uroniques, de la glucosamine et des sulfates.

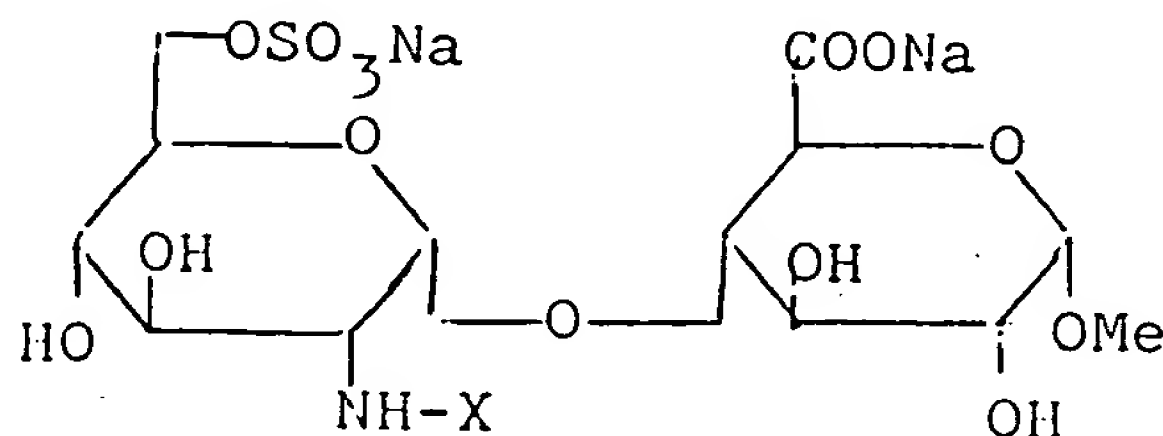
Comme il va de soi et comme il résulte d'ailleurs déjà de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes d'application et de réalisation qui ont été plus spécialement envisagés ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes.
 30



REVENDICATIONS

1 - Composé de formule

5



dans laquelle X est un groupe acétyle ou sulfate.

10

2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est un groupe SO_3Na .

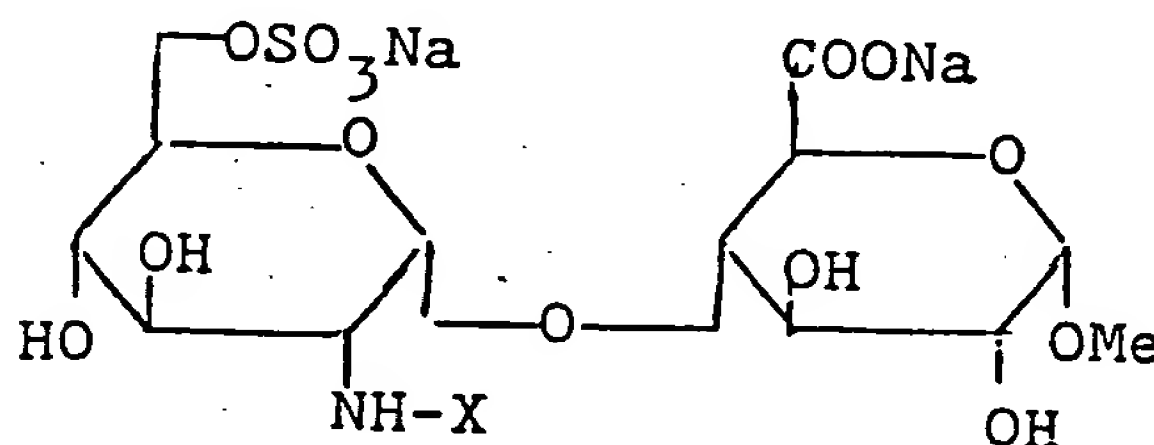
15

3 - Composition pharmaceutique, notamment pour le contrôle de la coagulation sanguine, contenant un composé conforme à la revendication 1 ou à la revendication 2, en association avec un véhicule pharmaceutique, permettant son administration par voie orale, rectale ou parentérale.



- REVENDICATIONS -

1.- Disaccharides 1,4 α formés de motifs à structure D-glucosamine et acide glucuronique, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) :



5 dans laquelle X est un groupe acétyle ou sulfate.

2.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est un groupe SO_3Na .

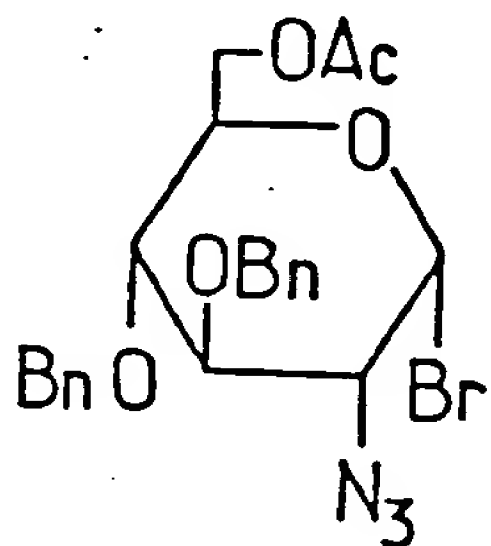
3.- Composition pharmaceutique, notamment pour le contrôle de la coagulation sanguine, contenant une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, en association avec un véhicule pharmaceutique.

4.- Composition pharmaceutique selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle est administrée à des posologies de 500 à 1500 mg/jour par voie orale, rectale ou parentérale.

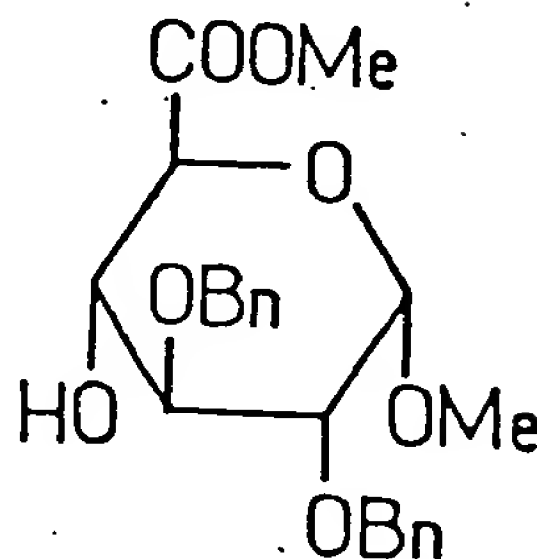
5.- Utilisation des disaccharides selon la revendication 1 ou 2 comme réactifs de référence.

6.- Préparation des disaccharides selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on fait réagir un dérivé de glucosamine et d'acide uronique tels que ceux répondant respectivement aux formules 1 et 2 ci-après



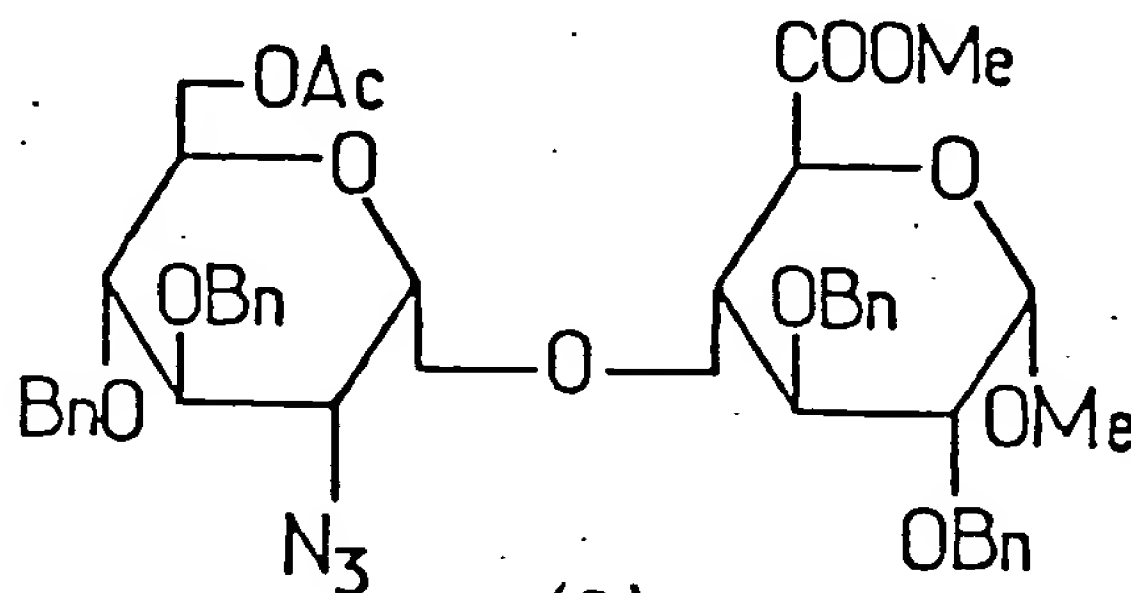
~~feuille de rectification~~

(1)



(2)

ce qui conduit à un disaccharide du type du disaccharide 3 de formule



(3)

5

- qu'on élimine le groupe acétyle en position 6 du motif glucosamine à l'aide de soude puis de diazométhane pour maintenir le groupe Me en position 6 du motif uronique ;

- qu'on soumet le produit obtenu comportant une fonction alcool primaire $-CH_2OH$ en position 6 du motif glucosamine à l'action d'un agent de sulfatation tel qu'un complexe triméthyle/ SO_3 ce qui permet de remplacer le groupe $-CH_2OH$ en question par un groupe sulfate sans affecter les autres groupes de blocage et le groupe azide de la molécule ;

- qu'on libère les groupes $-OH$ bloqués par les groupes Bn et qu'on transforme le groupe azido



en groupe $-NH_2$ par hydrogénation ;

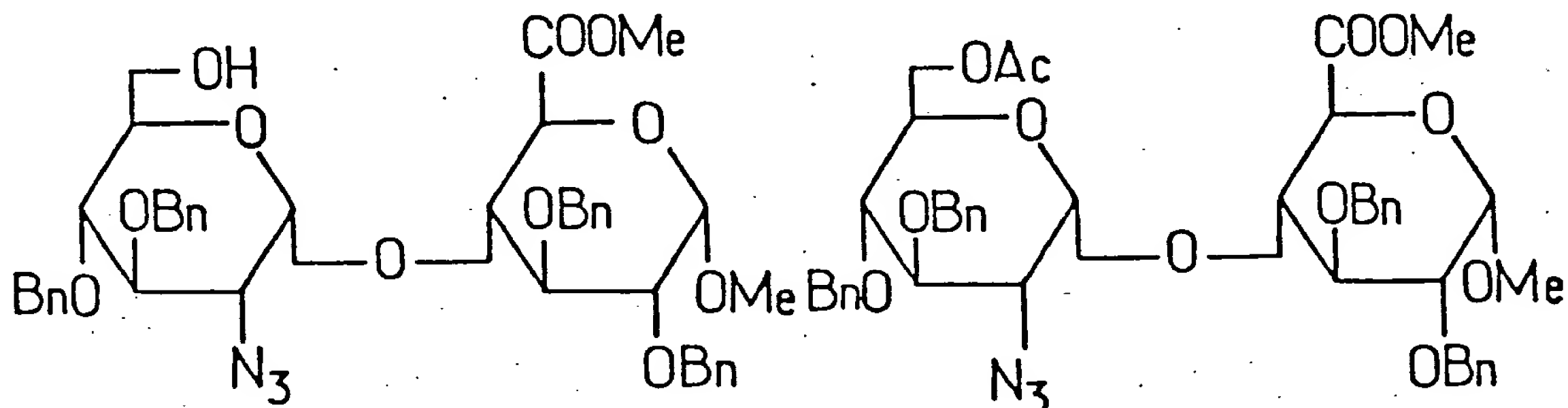
- qu'on soumet le produit obtenu à l'action d'un agent d'acétylation pour transformer le groupe $-NH_2$ en groupe $-NHAc$, ou en variante

5 - qu'on soumet le produit obtenu à l'action d'un agent de sulfatation tel qu'indiqué ci-dessus et si on le souhaite,

- qu'on soumet les disaccharides obtenus à l'action de la soude pour obtenir un groupe carboxylate de sodium en position 6 du motif glucuronique.

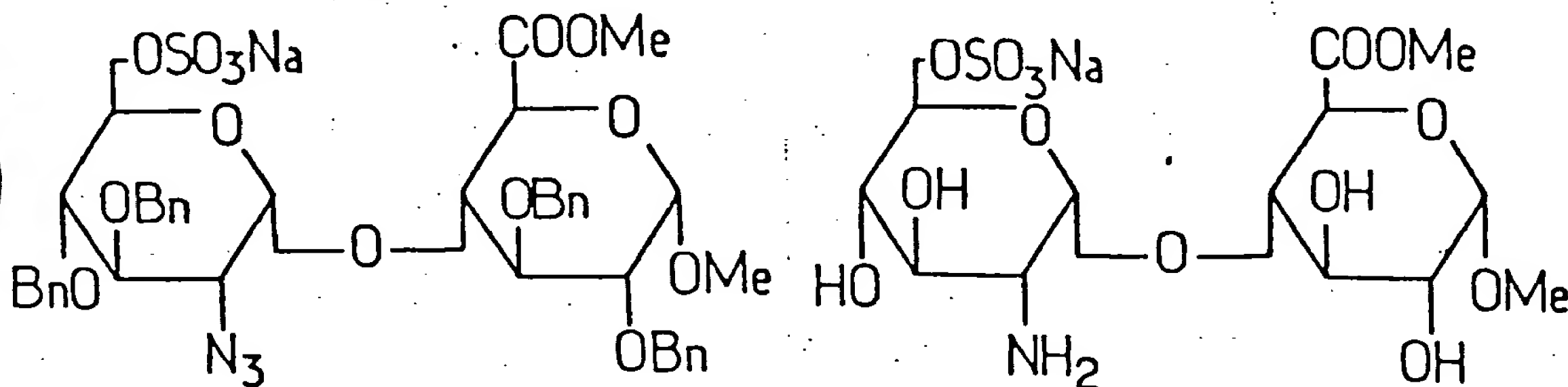
10

7.- Produits intermédiaires, dans le procédé selon la revendication 6; caractérisés en ce qu'il s'agit des disaccharides suivants :



(4)

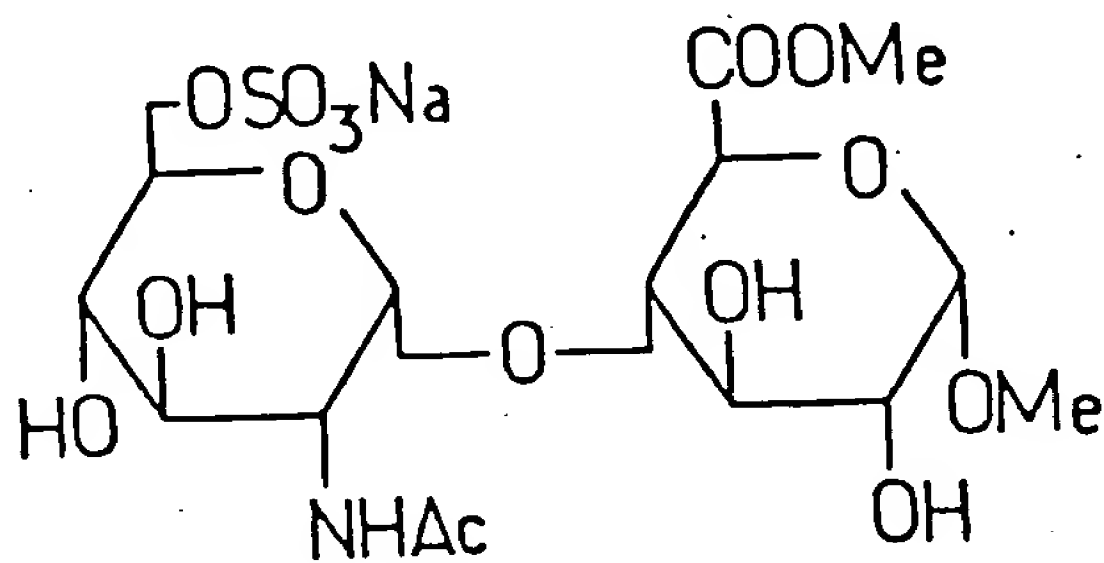
(5)



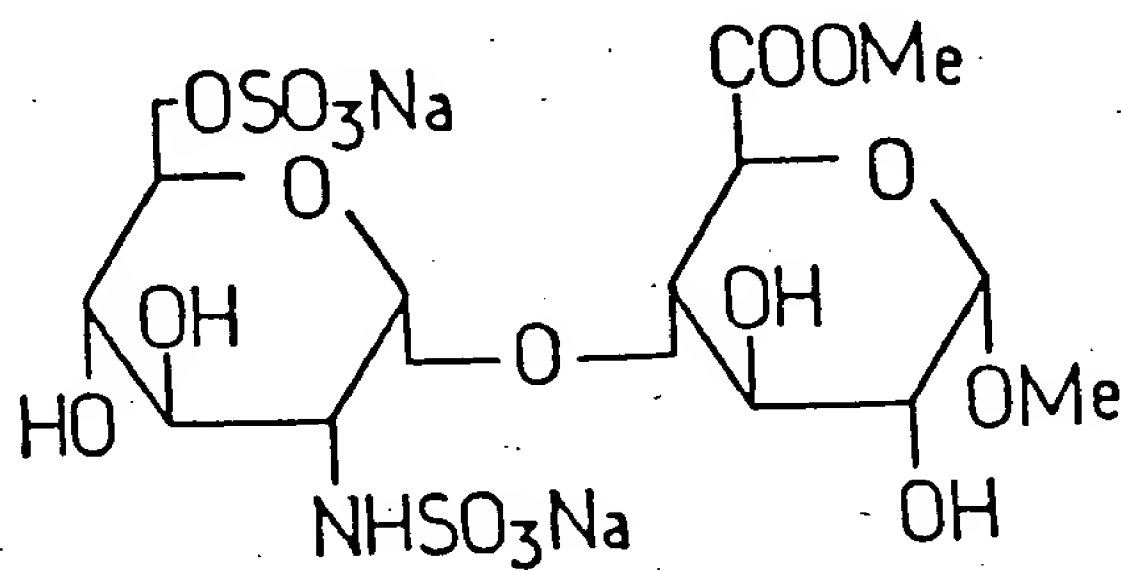
(6)

(7)



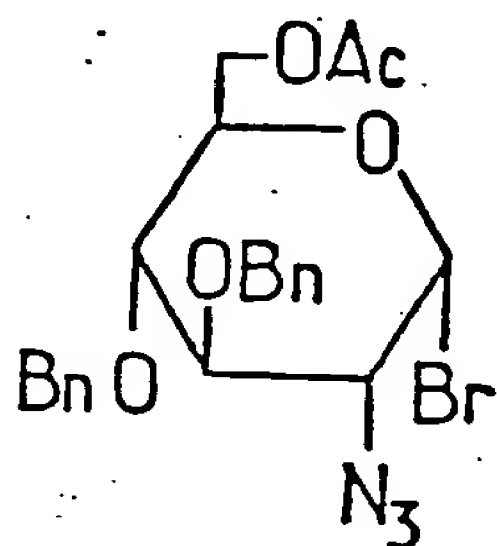


(8)

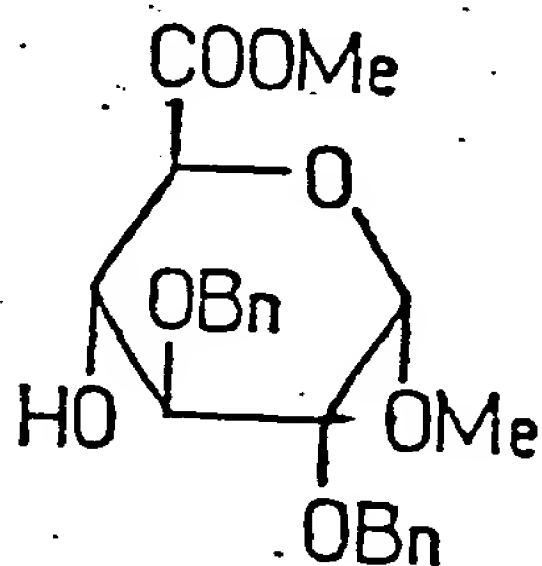


(9)



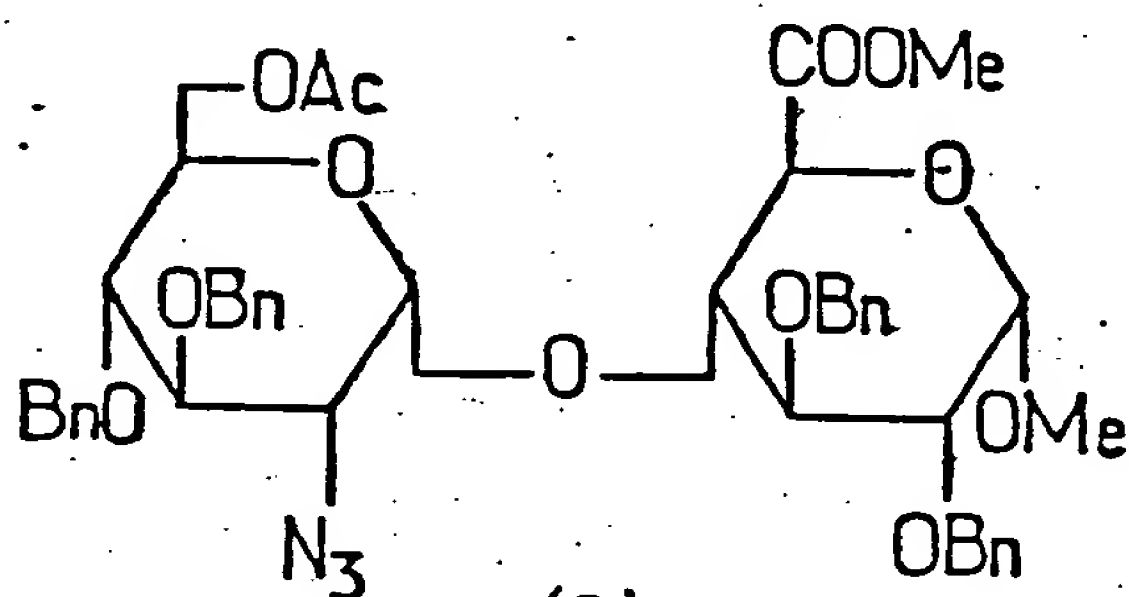


(1)



(2)

ce qui conduit à un disaccharide du type du disaccharide 3 de formule



(3)

5

- qu'on élimine le groupe acétyle en position 6 du motif glucosamine à l'aide de soude puis de diazométhane pour maintenir le groupe Me en position 6 du motif uronique ;

- qu'on soumet le produit obtenu comportant une fonction alcool primaire $-CH_2OH$ en position 6 du motif glucosamine à l'action d'un agent de sulfatation tel qu'un complexe triméthylamine/ SO_3 , ce qui permet de remplacer le groupe $-CH_2OH$ en question par un groupe sulfate sans affecter les autres groupes de blocage et le groupe azide de la molécule ;

- qu'on libère les groupes $-OH$ bloqués par les groupes Bn et qu'on transforme le groupe azido

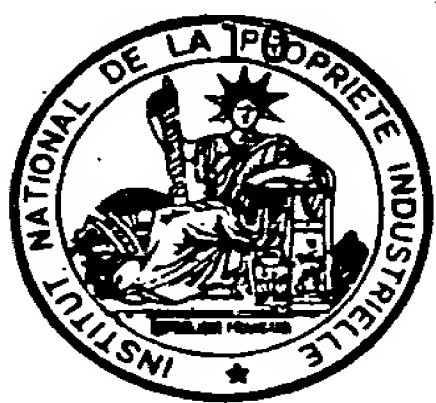


Fig.1.

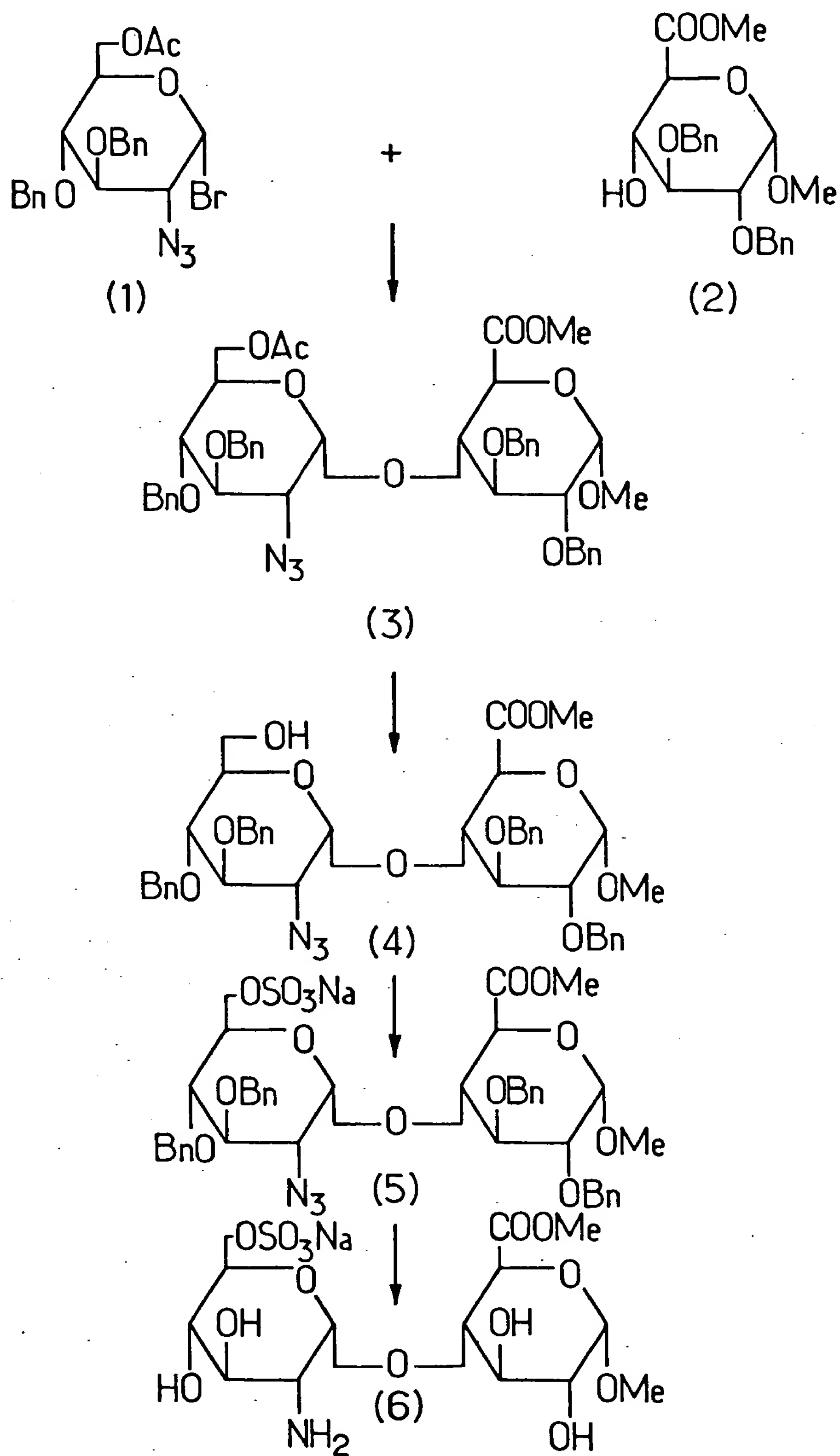
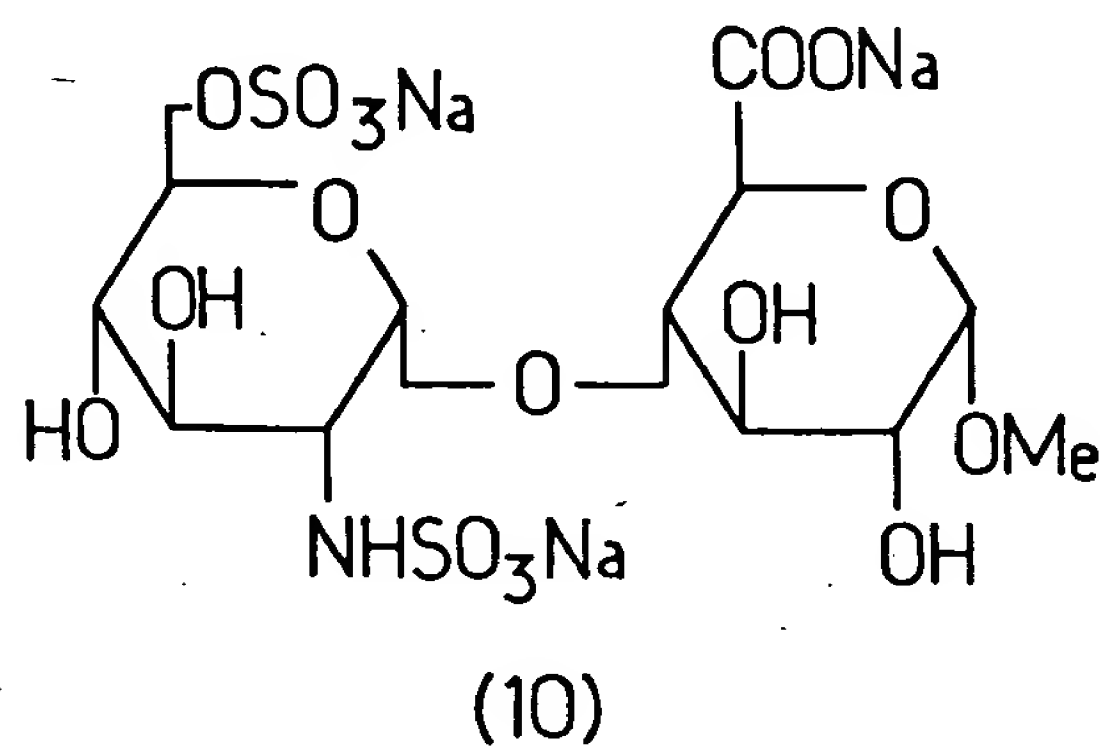
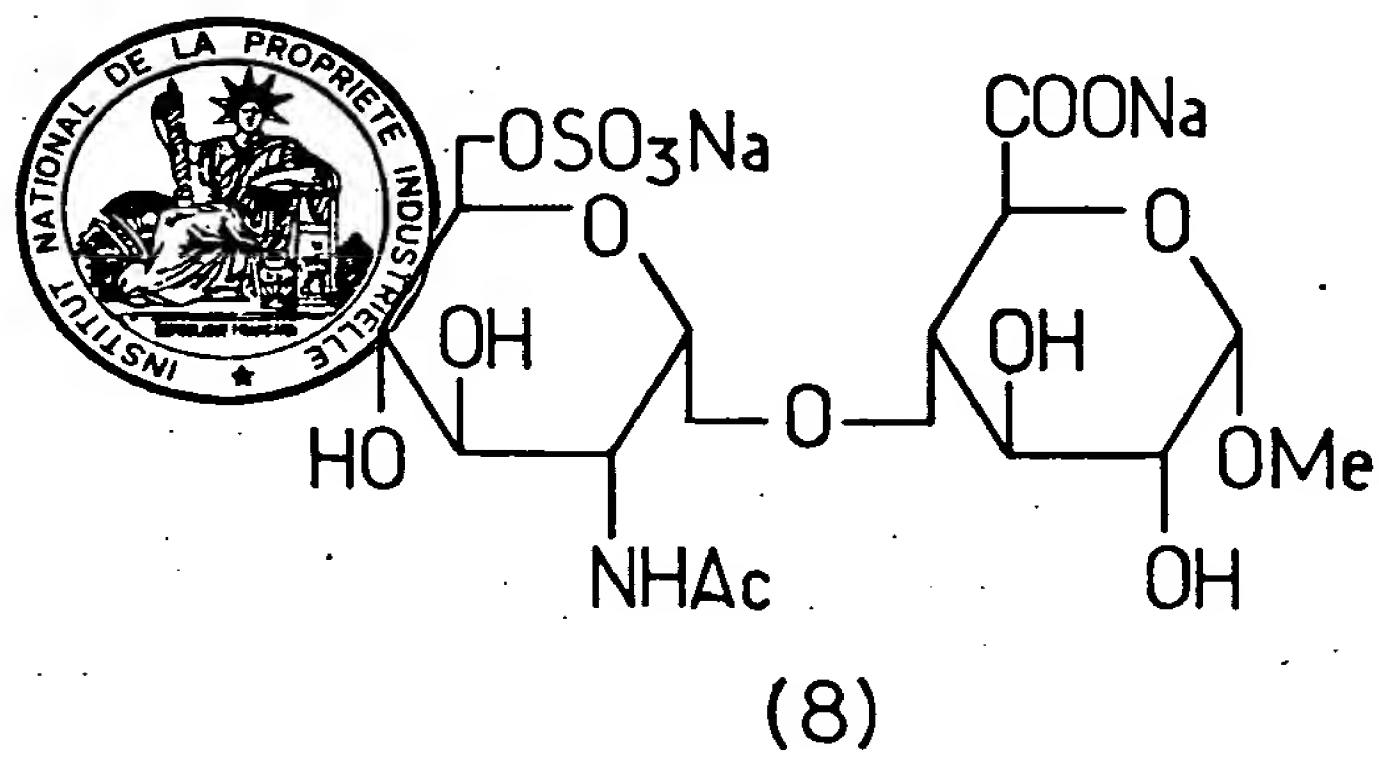
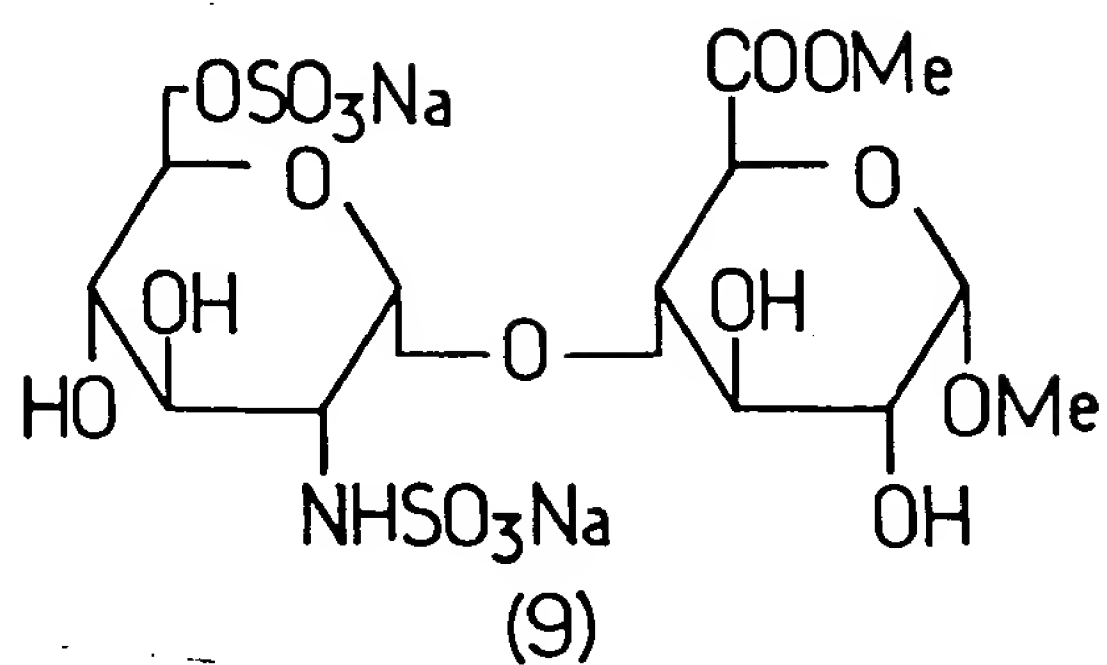
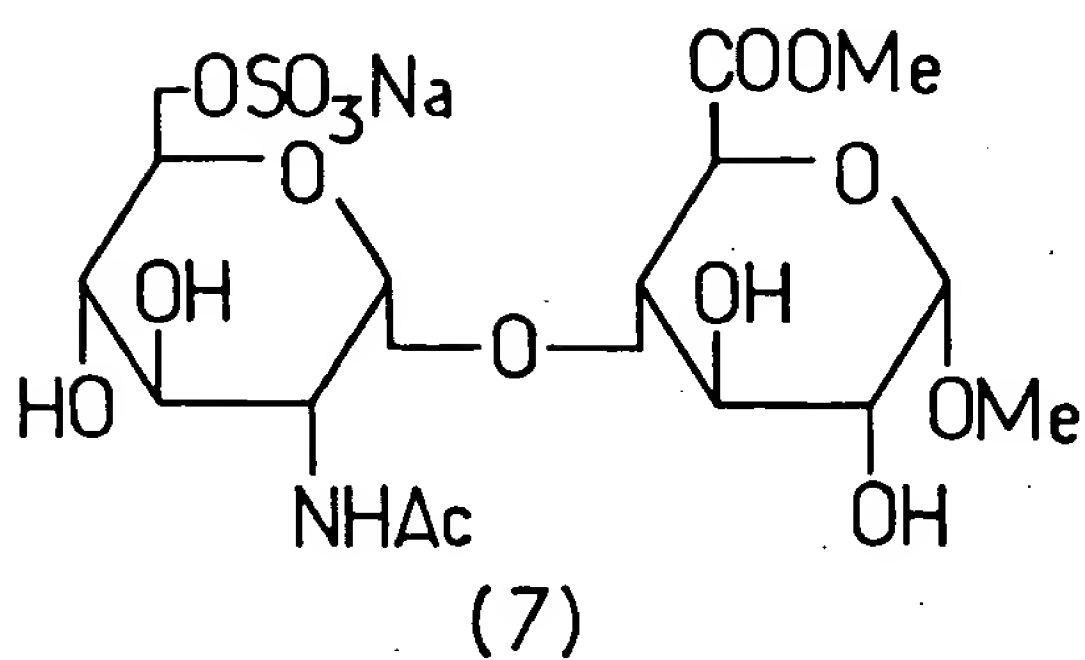
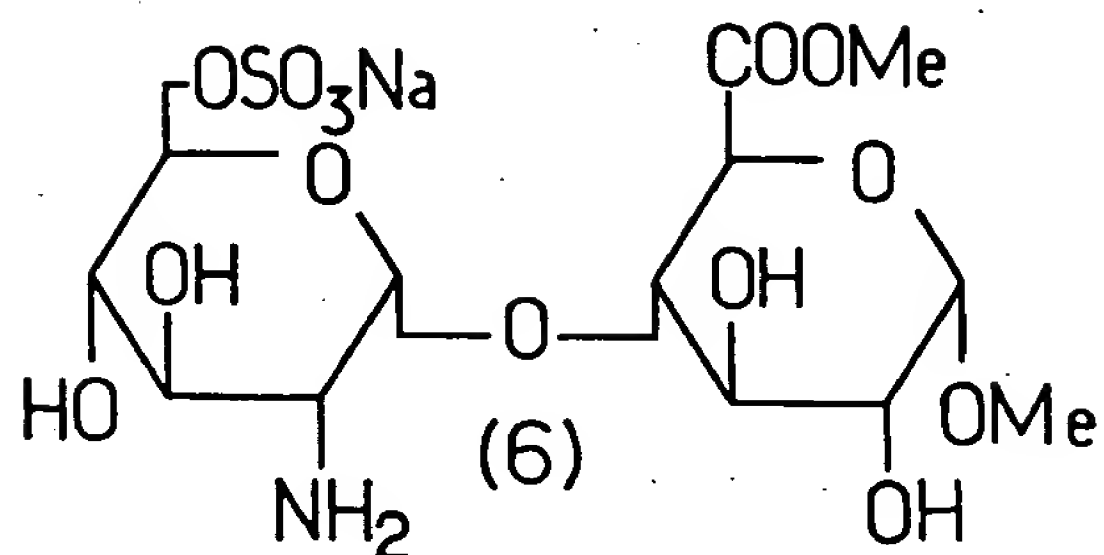


Fig.2.



Avis établi par l'ingénieur - examinateur **M. BENARD**
sur la base des pièces suivantes précédées du signe ☒

- ☒ rapport de recherche
☒ observations du demandeur
☐ revendications initiales (déposées avant la recherche)
☒ revendications remplaçant les revendications initiales

- ☐ rapport de recherche complémentaire
☐ observations des tiers
☐ la description étant modifiée

Conformément à l'article 19 de la loi n° 68.1 du 2 janvier 1968 modifiée et au chapitre VI du décret 79.822, l'avis documentaire cite les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention au regard des exigences de nouveauté et d'activité inventive ; il y figure une comparaison entre les antériorités retenues et les revendications concernées.

Revendications concernées	ANTÉRIORITÉS RETENUES
1 à 3	Aucune antériorité n'a été retenue à l'encontre de ces revendications.
2 ,4 à 7	Aucune antériorité n'a été relevée à l'encontre de ces revendications. ----- "Il convient de citer le document : - <u>EP - A - 0 048 231 (AB KABI)</u> susceptible de constituer une antériorité au sens de l'article 8 al.3 de la loi, si le droit de priorité qui lui est attaché a été valablement revendiqué". -----
AUTRES DOCUMENTS CITÉS DANS LE RAPPORT DE RECHERCHE	
EP - A - 0 014 184 - EP - A - 0 027 089. -----	

